

COSMETIC

Publication number: JP58180410
Publication date: 1983-10-21
Inventor: YOKOI TOKIYA, NAKAJIMA KEISUKE, TOMITA
KENICHI, OKUDA TAKAYA, NAKAMURA TETSUJI
Applicant: SHISEIDO CO LTD, EISAI CO LTD
Classification:
International: A61K8/30, A61K8/35, A61K8/67, A61Q19/00,
A61Q19/08, A61K8/30, A61Q19/00, A61Q19/08, (IPC
7): A61K7/00
European: A61Q19/00, A61K8/35C
Application number: JP19820063638, 19820416
Priority number(s): JP19820063638, 19820416

Report a data error here

Abstract of JP58180410

PURPOSE: A cosmetic that contains coenzyme Q10, namely ubiquinone, thus showing high effect making skin beautiful and activating skins. CONSTITUTION: The objective cosmetic contains coenzyme Q10, namely ubiquinone, of the formula, existing only in human bodies and high-class animals and having an important physiological effect. The addition of coenzyme Q10 to the cosmetic activates the metabolism of skin cells by percutaneous absorption and suppress the formation of peroxidized lipids to prevent skin from aging.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

⑨ 日本国特許庁 (JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報 (A)

昭58—180410

⑤ Int. Cl.³
A 61 K 7/00

識別記号

庁内整理番号
7306—4C

⑬ 公開 昭和58年(1983)10月21日

発明の数 1
審査請求 未請求

(全 6 頁)

⑭ 化粧品

⑮ 特 願 昭57—63638

⑯ 出 願 昭57(1982)4月16日

⑰ 発 明 者 横井時也

横浜市磯子区洋光台3丁目16番
地12号

⑱ 発 明 者 中嶋啓介

横浜市森が丘2—26—16

⑲ 発 明 者 富田健一

東京都北区岩淵町15番地の9

⑳ 発 明 者 奥田隆弥

相模原市富士見4—7—12

㉑ 発 明 者 中村哲治

横浜市金沢区東朝比奈1—12—
10

㉒ 出 願 人 株式会社資生堂

東京都中央区銀座7丁目5番5
号

㉓ 出 願 人 大倉電気株式会社

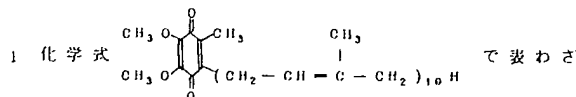
東京都杉並区成田西3丁目20番
8号

明 細 書

1. 発明の名称

化粧品

2. 特許請求の範囲



れる補酵素 Q_{10} (化学名ユビキノール) を配合する
ことを特徴とする化粧品。

3. 発明の詳細な説明

本発明は補酵素 Q_{10} を化粧品基剤に配合してな
る化粧品、特に美肌化粧品に関するものである。

補酵素 Q は 1955 年 R. A. Morton により最初に発
見され、細菌、カビ、酵母、植物及び動物など広
く生物界から見いだされるキノールであることから
ユビキノールと命名され、種によりイソプレレン単位
(n) を異にする同族体 ($Q-n$) を生合成することはよ
く知られるところである。例えばある種の微生物
ではイソプレレン数が 6 個 (Q_6)、原虫テトラヒメナ
では 8 個 (Q_8)、植物では 9 個 (Q_9)、そしてヒトで

は 10 個 (Q_{10}) である。

本発明者らは、人体及び高等動物にのみ存在し、
ミトコンドリア中にて重要な生理活性作用を担う
補酵素 Q_{10} に着目し、化粧品への配合について鋭
意研究の結果、美肌作用及び皮膚賦活作用の優れ
た効果を見いだしたものである。

補酵素 Q_{10} を体内に投与した場合の生理活性につ
いては、例えば細胞活動の為にエネルギー供給面、
即ち呼吸の維持回復、ATP 産生促進の作用及び
過酸化脂質の低下作用面、即ち細胞膜の損傷、異
常の抑制作用等の働きを有することが知られてお
り、又、臨床面については、虚血性心不全に極めて
有効であり、補酵素 Q の中では本品補酵素 Q_{10}
のみが治療薬として認められ市販されているもの
である。

従来、 $n=6, 7, 9$ 等の補酵素については α -
トコフェロール等との組み合わせ配合の提案がある
(特開昭51—57838)。これは *in vivo* あるいは
in vitro において酸化還元反応を司る系に着
目し、その組み合わせに限定されるものである。

本発明者らは人体に存在し、医薬業界で利用されている唯一の補酵素 Q_{10} の化粧品への配合について鋭意研究の結果、以下の新規な効果を見出したのである。

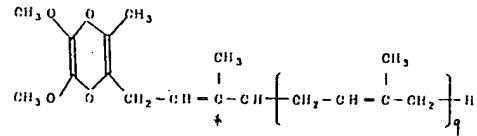
まず、補酵素 Q_{10} について以下の経皮吸収実験を行った。

(以下余白)

実験1 (3'- ^{14}C) ユビキノリン-10の経皮

吸収性テスト

被験物質：(3'- ^{14}C) ユビキノリン-10



* ^{14}C ラベル位置

比活性 57.8 $\mu Ci/mg$

(1) ヘアレスマウス経皮吸収テスト

10週令の雄のヘアレスマウス2匹の背部皮膚3 cm^2 に、被験物質を1 $\mu Ci/20 \mu l$ の濃度で、エタノールに溶解した溶液を 2.76×10^6 dpm (168 μg)の量で塗布した。塗布24時間後、屠殺し、塗布部皮膚を剥離する。

他は全身ホモジネートし、別に糞、尿及び呼吸排泄についても放射能を測定する。

結果を表-1に示す。

(2) モルモット経皮吸収テスト

体重400gの2匹の毛刈りしたモルモットの

背部皮膚30 cm^2 に、上記被験物質を10 $\mu Ci/200 \mu l$ の濃度でエタノールに溶解した溶液を

2.22×10^7 dpm (173 μg)の量で塗布した。塗布24時間後、放血死させ、各臓器を摘出し、ホモジネート、乾燥、燃焼して、放射能を測定した。尿については、親水性シンチレータで、放射能を測定した。

テスト結果を表-2に示す。

(以下余白)

表 1

部 位	経皮吸収量 [単位は dpm]	()内の数字は 質量%を表す。
皮 膚 表 面	532000(24.6)	533000(24.7)
角 層	610000(282)	594000(27.5)
表皮・真皮 (角層を除く)	967000(44.8)	999000(47.3)
皮 下 組 織	5600(0.26)	3700(0.17)
体 内 量	3200	3300
呼 気 排 泄 量	850	810
糞・尿排泄量	3730	3170
経皮吸収量	7780(0.36)	7280(0.34)

表

2

		組織内濃度 (dpm)		組織内総量 (%)	
胸	腺	0	0	0	0
心	腺	9	27	0	0
肺	腺	0	0	0	0
肝	腺	17	11	0.0012	0.0008
脾	腺	0	0	0	0
脾	腺	0	0	0	0
腎	腺	43	113	0.0007	0.0016
副	腎	0	0	0	0
胃		9	80	0	0.0011
小	腸	36	82	0.0015	0.0027
盲	腸	183	261	0.011	0.0012
大	腸	89	53	0.0027	0.0010
胆	汁	370	312	0.0025	0.0006
糞		350	400	0.046	0.019
尿		—	—	0.016	0.023
卵	黄	0	0	0	0
精	黄	0	0	0	0
皮膚 (塗布部)		1.48×10^6	1.16×10^6	—	—
(未塗布部)		47	40	—	—
筋	肉	0	0	0	0
血	液	7	21	0	0
				0.082 %	0.052 %

(重量%以下は重量%を表わす)

以上の結果、補酵素 Q_{10} は角層に約 20%、表皮及び

真皮上層に 44~46% が経皮吸収されること、即ち大部分が皮膚内に存在することが判明した。一方皮膚の上皮基底細胞中にはミトコンドリアが豊富に存在することが知られており、本薬剤に上記の通り、皮膚貯留現象が認められたことは、化粧品用途として極めて合目的であり、新規な期待効果を与えるものである。

即ち、経皮吸収された補酵素 Q_{10} は皮膚細胞のミトコンドリア中にて電子伝達酵素として細胞のエネルギー蓄積、換言すれば ATP 産生に不可欠の機能を賦与し、結果的に、皮膚細胞の新陳代謝が活発化し、恒常性の保全作用が飛躍的に向上すると予測される。

次に本発明者らは過酸化脂質の抑制又は分解に関する検討の結果、補酵素 Q_{10} が皮膚上に有意な過酸化脂質抑制効果を有することを見出した。

(以下余白)

9

10

実験 2 過酸化脂質抑制効果テスト

(1) 試料

補酵素 Q_{10} 、V-E (ビタミン E) アセテート、V-B₂ (ビタミン B₂) テトラブチレートは各々 0.5% 溶液として調製した。

(2) 被験動物

ウィスター系雄ラットを用い、毛刈後、1 回 / 1 日、5 日間にわたり試料を塗布し、5 日目にリノール酸 (25 mg / 25 cm) を併せて塗布した。

(3) 測定

紫外線 (UV-B) を 2 時間照射し、皮膚をホモジナート後、生成した過酸化物を TBA 法により測定した。

(4) 結果

表 3

試料	過酸化物価 (mole / mg protein)	
	U V -	U V +
(1) コントロール	3.0	3.0
(2) V-E アセテート	2.5	3.0
(3) V-B ₂ テトラブチレート	2.9	3.1
(4) 補酵素 Q_{10}	2.2	2.6

即ち、補酵素 Q_{10} 及び V-E アセテートについて、特に補酵素 Q_{10} については、紫外線照射による皮膚の過酸化脂質生成の顕著な抑制効果を有することが明らかになった。

(以下余白)

このことは、紫外線照射による皮膚損傷を防止し
ひいては皮膚の老化を予防する上で、^{補酵素}Q₁₀が極めて重要な働きを有することを示唆している。

以上の実験結果から、本発明者らは補酵素Q₁₀を化粧品に配合することにより、適度な経皮吸収を経て皮膚細胞の新陳代謝を活性化し、又過酸化脂質生成を抑制することにより、皮膚の老化を予防する効果が期待できるという新規な知見を得ることができた。

これらの実験結果をもとに更に以下の実使用テストを行ないその効果を確認した。使用テスト品は後述の実施例1(クリーム)、実験例2(乳液)を用いた。

まず手及び顔の肌の荒れている女性40名(年齢20才～40才)を抽出し、それぞれ20名ずつ無作為にA群、B群に分け、A群にクリーム、B群に乳液を1日3回(朝、昼、晩、洗顔及び手洗い後)、A群は顔に、B群は手に1カ月間使用させ、手及び顔の肌の荒れ状態を肉眼で観察したところ次の

結果を得た。

表 4

	卅	廿	十	一	計
A 群(顔)	6 名	8 名	4 名	2 名	20 名
B 群(手)	10	8	2	0	20

卅 殆んど荒れが回復

廿 かなり荒れが回復

十 やや荒れが回復

一 変化なし

この結果から、手及び顔の肌荒れを防止し、皮膚に潤いを与え、美肌及び皮膚賦活効果を有することと明らかである。

(以下余白)

13

上記の新規な皮膚賦活作用の知見をもとに、次に皮膚に対する補酵素Q₁₀の安全性について実験を行なった。即ち、皮膚一次刺激性、累積刺激性、光毒性、感作性、眼瞼刺激性、パッチテスト等の面で下記の良い知見が得られた。このことから補酵素Q₁₀は化粧品用薬剤として安全性面でも従来にない新規な高付加価値原料であると考えられるのである。

(以下余白)

14

実験 3 安全性テスト

項 目	濃 度	溶 媒	結 果・結 論
皮 膚 一 次	1 % —	スクワラン "	0.1 0.1 皮膚刺激性は少ない。
皮 膚 累 積	1 % —	" "	0.3 0.3 同 上
眼 瞼	1 % —	" "	眼瞼刺激性は少ない
光 毒 性	1 % 10 %	" "	(-) (-) 光毒性は少ない
感 作 性	Induction : 5 % アセトン		
Challenge	5 %	アセトン	0/10
(Adjuvant& Patch 法)	1 %	"	0/10 感作性は少ない
光 感 作 性	Induction : 10 % アセトン		
Challenge	10 %	アセトン	0/5
(Adjuvant& Strip 法)	5	"	0/5
	2	"	0/5
	1	"	0/5
	0.5	"	0/5
パッチテスト	1 % —	スクワラン "	0/54 0/54 皮膚刺激性は少ない

本発明で配合される補酵素 Q_{10} の量は、0.01 ~ 1 % が適当である。

0.01 % 未満では、上掲の効果は得られず、上掲の効果を得るには 1 % で、十分である。

本発明の実施例を以下に示す。

実施例 1 クリーム

補酵素 Q_{10}	0.01 %
1, 3-ブチレングリコール	5
ポリエチレングリコール 300	7
グリセリン	5
ホホバ油	6
スクワラン	6
セチルアルコール	4
硬化油脂	3
グリセリルモノステアレート	1.7
ポリオキシエチレングリセリルモノイソステアレート	1.3
香料、防腐剤、色素	適量
精製水	60.99

実施例 2 乳液

補酵素 Q_{10}	0.3%
ポリオキシエチレン (60モル) 硬化ヒマシ油	2
ベンタエリスリトールテトラ 2-エチルヘキサノエート	28
プロピレングリコール	10
香料、防腐剤、色素	適量
エタノール	10
精製水	49.7

実施例 3 バック

補酵素 Q_{10}	0.5
酢酸ビニル樹脂エマルジョン	15
ポリビニルアルコール	10
オリーブ油	5
グリセリン	5
亜鉛華	6
カオリン	7
エタノール	5
香料、防腐剤	適量
精製水	46.5

特許出願人 株式会社 資生堂
エーザイ株式会社

手続補正書(方式)
昭和57年10月9日差出
昭和57年8月6日

表 1

特許庁長官 若 杉 和 夫 殿

1. 事件の表示

昭和57年特許願第 63638 号

2. 発明の名称

化粧料

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 東京都中央区銀座7丁目5番5号

名称 (195) 株式会社 資生堂

代表者 山本 吉兵衛

4. 補正命令の日付

昭和57年7月9日(発送日 7月27日)

5. 補正の対象

明細書の「発明の詳細な説明」の欄

6. 補正の内容

明細書第6頁、第9頁、第12頁、第14頁の各頁

(内容に変更)

部 位	経皮吸収量 (単位は dpm 1日あたり)	() 内の数字は () 内の数字は
皮膚表面	532000 (246)	533000 (247)
角 層	610000 (282)	594000 (275)
表皮・真皮 (角層を除く)	967000 (448)	999000 (473)
皮下組織	5600 (0.26)	3700 (0.17)
体内量	3200	3300
呼吸排泄量	850	810
糞・尿排泄量	3.730	3.170
経皮吸収量	7.780 (0.36)	7.280 (0.34)

表

2

7

		組織内濃度 (dpm)		組織内総量 (%)	
胸	腺	0	0	0	0
心	臓	9	27	0	0
肺	臓	0	0	0	0
肝	臓	17	11	0.0012	0.0008
脾	臓	0	0	0	0
膵	臓	0	0	0	0
腎	臓	43	113	0.0007	0.0016
副	腎	0	0	0	0
胃		9	80	0	0.0011
小	腸	36	82	0.0015	0.0027
盲	腸	183	261	0.011	0.0012
大	腸	89	53	0.0027	0.0010
胆	汁	370	312	0.0025	0.0006
黄		350	400	0.046	0.019
尿		—	—	0.016	0.023
卵	黄	0	0	0	0
精	黄	0	0	0	0
皮膚 (塗布部)		1.48×10^6	1.16×10^6	—	—
(未塗布部)		47	40	—	—
筋	肉	0	0	0	0
血	液	7	21	0	0
				0.082 %	0.052 %

結果を得た。

12

表 4

	++	+	+	—	計
A 群 (顔)	6 名	8 名	4 名	2 名	20 名
B 群 (手)	10	8	2	0	20

++ 殆んど荒れが回復

++ かなり荒れが回復

十 やや荒れが回復

— 変化なし

この結果から、手及び顔の肌荒れを防止し、皮膚に潤いを与え、美肌及び皮膚賦活効果を有することは明らかである。

(以下余白)

実験 2 過酸化脂質抑制効果テスト

9

(1) 試 料

補酵素 Q_{10} 、V-E (ビタミン E) アセテート、V-B₂ (ビタミン B₂) テトラブチレートは各々 0.5% 溶液として調製した。

(2) 被験動物

ウイスター系雄ラットを用い、毛刈後、1 回 / 1 日、5 日間にわたり試料を塗布し、5 日目にリノール酸 (25 mg / 25 cm) を併せて塗布した。

(3) 測 定

紫外線 (UV-B) を 2 時間照射し、皮膚をホモジネート後、生成した過酸化物を TBA 法により測定した。

(4) 結 果

表 3

試料	結果	過酸化価 (mole / mg protein)			
		U	V	—	U V +
(1) コントロール			3.0		3.0
(2) V-E アセテート			2.5		3.0
(3) V-B ₂ テトラブチレート			2.9		3.1
(4) 補酵素 Q_{10}			2.2		2.6

実験 3 安全性テスト

14

項 目	濃 度	溶 媒	結 果 ・ 結 論	
皮 膚 一 次	1 %	スクワラン	0.1	皮膚刺激性は少ない。
	—	”	0.1	
皮 膚 累 積	1 %	”	0.3	同 上
	—	”	0.3	
眼 験	1 %	”	眼験刺激性は少ない	
	—	”		
光 毒 性	1 %	”	(-)	光毒性は少ない
	10 %	”	(-)	
感 作 性 Challenge (Adjuvants & Patch 法)	Induction : 5 % アセトン			
	5 %	アセトン	0/10	感作性は少ない
	1 %	”	0/10	
光 感 作 性 Challenge (Adjuvants Strip 法)	Induction : 10 % アセトン			
	10 %	アセトン	0/5	光感作性は少ない
	5	”	0/5	
	2	”	0/5	
	1	”	0/5	
	0.5	”	0/5	
パッチテスト	1 %	スクワラン	0/54	皮膚刺激性は少ない
	—	”	0/54	